

氏名	武田 正
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6042号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Activation of <i>AZINI</i> RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer ( <i>AZINI</i> RNA編集の活性化は大腸癌関連線維芽細胞における浸潤能を促進させる新たな機序である)
--------	--

論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 平沢 晃 准教授 柳井広之
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

発癌には多彩な epigenetic な変化が関わっており、RNA 編集はその一つである。一方で、癌組織では癌細胞と癌関連線維芽細胞が微小環境を形成し、相互に影響しあうことにより、癌の浸潤や転移を促進する。

今回我々は、大腸癌微小環境における癌関連線維芽細胞での RNA 編集の意義につき解析した。

大腸癌臨床検体を解析したところ、癌細胞のみならず、癌関連線維芽細胞でも、RNA 編集酵素 ADAR1 の発現が高まっていた。細胞株を使用した実験では、癌培養上清を線維芽細胞に添加すると、ADAR1 の発現が上昇し、浸潤増強作用のある *AZIN1* の RNA 編集を増加させた。このことから、大腸癌微小環境では、RNA 編集を介し癌細胞から線維芽細胞に浸潤促進シグナルを送ることで、癌微小環境のリモデリングを行い、悪性度を増している可能性が示唆された。

以上のことから、癌関連線維芽細胞における RNA 編集は、浸潤能を評価するバイオマーカーとなるとともに、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

発癌にかかわる epigenetic な変化のひとつに RNA 編集がある。本研究は大腸癌細胞と癌関連線維芽細胞が形成する微小環境における癌関連線維芽細胞での RNA 編集の意義について解析する目的で行われた。

大腸癌臨床検体の解析から癌細胞のみならず癌関連線維芽細胞でも RNA 編集酵素 ADAR1 の発現亢進が証明された。さらに大腸癌細胞株の培養上清を線維芽細胞に添加することにより ADAR1 発現が亢進し、浸潤増強作用のある *AZIN1* の RNA 編集が増加することを示した。この研究により大腸癌微小環境において RNA 編集を介して癌細胞から線維芽細胞に浸潤シグナルを送ることで、微小環境のリモデリングが行われ悪性度が増すことを証明した。以上の結果を導くための実験も的確に行われていた。どのような機序で ADAR1 の発現亢進が導かれるのか、担癌患者の非癌部での発現はどうか等、さらに明らかにすべきテーマも残っているが、癌関連線維芽細胞における RNA 編集が、浸潤能を評価するバイオマーカーとなるとともに、新たな治療ターゲットとなる可能性を示した有用な価値ある研究である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。